
Associações fixas de drogas anti-hipertensivas: vantagens e desvantagens na prática clínica

Fernando Nobre, Tufik José Magalhães Geleilete, Maria Camila Miranda Cardoso, Eduardo Barbosa Coelho

Resumo

O tratamento anti-hipertensivo, para alcançar os objetivos maiores representados por redução de morbidade e mortalidade, busca a redução da pressão arterial.

Para alcançar-se a normalização da pressão arterial via de regra, são necessárias associações de medicamentos de diferentes classes terapêuticas.

A utilização de medicamentos anti-hipertensivos em baixas doses concorre para uma menor ocorrência de efeitos adversos, já que os efeitos colaterais são, via de regra, dependentes das doses utilizadas.

Assim, a utilização de associações fixas de anti-hipertensivos em baixas doses apresenta os benefícios de

uma maior probabilidade de controle efetivo da pressão arterial, uma vez que, se apropriadamente associados os princípios terapêuticos empregados, haverá uma potencialização de efeitos.

A adesão ao tratamento, um grande desafio no tratamento anti-hipertensivo, será maior com a utilização de uma única tomada diária em contrapartida à utilização de duas medicações.

As possíveis associações fixas de medicamentos anti-hipertensivos em baixas doses, seus benefícios e as limitações no contexto do tratamento da hipertensão arterial sistêmica são discutidos objetivando a um melhor controle da pressão arterial.

Palavras-chave: Tratamento da hipertensão arterial; Associação fixa de drogas anti-hipertensivas; Hipertensão arterial.

Recebido: 13/09/03 – Aceito: 17/09/03

Rev Bras Hipertens 10: 270-276, 2003

A despeito de outros benefícios esperados com o tratamento anti-hipertensivo, a redução da pressão arterial *per se* representa o grande objetivo a ser conseguido.

Estudos têm demonstrado benefícios claros e incontestáveis relacionando a diminuição de morbidade e mortalidade com a redução da pressão

arterial¹⁻³. Desta forma, as mais recentes diretrizes para o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial⁴⁻⁷ têm sugerido reduções da pressão arterial maiores que as usuais em pacientes sob tratamento.

Embora não tenham sido demonstrados benefícios para reduções mais agressivas da pressão arterial nas

populações em geral, estudos^{8,9} têm evidenciado que, mesmo dentro de limites ainda considerados de normotensão, o aumento da pressão arterial concorre para maior probabilidade de risco de doenças cardiovasculares.

Os valores de pressão a serem recomendados como metas em popu-

Correspondência:

Fernando Nobre

Unidade Clínica de Hipertensão – Divisões de Cardiologia e Nefrologia

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Campus Universitário de Monte Alegre

CEP 14048-900 – Ribeirão Preto, SP

Tel.: (16) 602-2599

Fax: (16) 633-6899

E-mail: fernando.nobre@uol.com.br

lações especiais, como pacientes diabéticos ou com doença renal, já estão claramente definidos, devendo ser inferiores a 130/80 mmHg ou até menos, na dependência de algumas condições peculiares, se presentes¹⁰⁻¹⁴.

Ocorre que, para conseguir esses objetivos de redução da pressão arterial, há necessidade, freqüentemente, de utilização de mais de uma droga anti-hipertensiva.

Em alguns estudos (Figura 1) para que as metas propostas fossem atingidas, muitas delas nem tão rígidas como se deseja atualmente, mais de três classes terapêuticas foram, em média, necessárias¹⁵.

Com base na freqüente necessidade de mais de uma medicação para que os alvos de controle da pressão arterial sejam atingidos, algumas diretrizes⁵⁻⁷ recomendam como primeira escolha no tratamento anti-hipertensivo o uso de medicamentos representando associações fixas de drogas.

Razões para a utilização de associações fixas de drogas anti-hipertensivas

Reduções da pressão com droga única e com associação

Uma das mais importantes evidências para o uso de associações de medicamentos hipotensores é a revisão sistemática publicada recentemente por Law et al.¹⁶ (2003). Foram analisados 354 estudos clínicos aleatorizados, duplos-cegos e controlados por placebo, envolvendo um total de 40mil pacientes tratados com as cinco principais classes de agentes anti-hipertensivos, ou seja, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas do cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas do receptor da angiotensina II

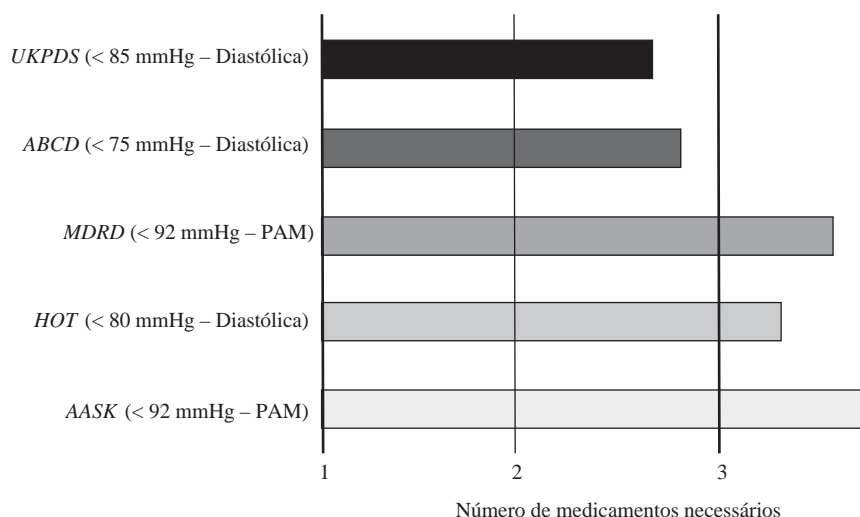


Figura 1 – Número de medicamentos necessários para que o controle da pressão arterial desejado fosse alcançado em alguns estudos.

(ARA II). Todas as cinco classes de agentes hipotensores, em doses consideradas padrão, produziram reduções similares da pressão arterial, atingindo em média 9,1 mmHg para a pressão arterial sistólica e 5,5 mmHg para a diastólica. Entretanto, empregando a metade da dose para cada classe de agente hipotensor, observou-se um decréscimo de apenas 20% da eficácia do medicamento com relação à redução da pressão arterial. Dessa forma, empregando-se metade da dose dos agentes hipotensores, observou-se uma redução de 7,1 mmHg na pressão arterial sistólica e de 4,4 mmHg na diastólica (Tabela 1).

De dez possíveis associações testadas, em seis delas identificou-se esse efeito anti-hipertensivo aditivo em comparação com as drogas usadas isoladamente.

Embora eles tenham avaliado a associação de apenas duas drogas em doses fixas, sugerem a eventual possibilidade de benefícios com a utilização de três medicamentos associados em uma única formulação galênica (Tabela 2).

Efeitos adversos

No estudo de Law et al.¹⁶, observou-se que a maioria dos eventos adversos reportados com o uso de medicamentos hipotensores se mostrou dose-dependente. A associação de medicamentos de classes diferentes revelou adição na eficácia, mas não nos eventos adversos (Tabela 3). De fato, o uso de metade da dose-padrão dos anti-hipertensivos produziu uma drástica redução dos eventos adversos, principalmente para os tiazídicos (de 9,9% para 2,0%) e para os antagonistas do cálcio (de 8,3% para apenas 1,6%). Para os bloqueadores beta-adrenérgicos (BBA) registraram-se sintomas em 5,5% dos pacientes que utilizaram metade da dose-padrão contra 7,5% dos que se valeram de dose convencional ($p = 0,04$). Entretanto, Gress et al.¹⁷, em um estudo prospectivo, mostraram que de todas as cinco classes de agentes hipotensores mais prescritos para o tratamento da hipertensão arterial, somente os BBA foram capazes de elevar a incidência de diabetes melito tipo 2 (elevação de

Tabela 1 – Eficácia: redução média da pressão arterial* em 24 h (tratado vs. placebo) de acordo com a dose e a classe do medicamento

Classe do medicamento †	Redução PA (mmHg) (IC 95%)			
	Metade da dose-padrão	Dose-padrão	Dobro da dose	Metade da dose vs. padrão Diferença proporcional (%)
PA sistólica				
Tiazídico	7,4 (6,6 a 8,2)	8,8 (8,3 a 9,4)	10,3 (9,4 a 11,2)	16
Betabloqueador	7,4 (6,6 a 8,3)	9,2 (8,6 a 9,9)	11,1 (10,2 a 12,0)	20
IECA	6,9 (6,1 a 7,8)	8,5 (7,9 a 9,0)	10,0 (9,5 a 10,4)	19
ARA II	7,8 (7,1 a 8,6)	10,3 (9,9 a 10,8)	12,3 (11,7 a 12,8)	24
ACC	5,9 (5,2 a 6,6)	8,8 (8,3 a 9,2)	11,7 (11,0 a 12,3)	33
Média de todas as classes	7,1 (6,8 a 7,5)	9,1 (8,8 a 9,3)	10,9 (10,7 a 11,2)	22
PA diastólica				
Tiazídico	3,7 (3,2 a 4,2)	4,4 (4,0 a 4,8)	5,0 (4,4 a 5,7)	16
Betabloqueador	5,6 (5,0 a 6,2)	6,7 (6,2 a 7,1)	7,8 (7,1 a 8,5)	16
IECA	3,7 (3,2 a 4,2)	4,7 (4,4 a 5,0)	5,7 (5,4 a 6,0)	21
ARA II	4,5 (4,2 a 4,8)	5,7 (5,4 a 6,0)	6,5 (6,2 a 6,8)	21
ACC	3,9 (3,5 a 4,4)	5,9 (5,6 a 6,2)	7,9 (7,5 a 8,3)	34
Média de todas as classes	4,4 (4,2 a 4,6)	5,5 (5,4 a 5,7)	6,5 (6,3 a 6,7)	20

IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARA II: antagonista do receptor da angiotensina II; ACC: antagonista dos canais de cálcio.

* Média da redução da PA em 24 h considerando a combinação dos valores de vale e pico.

† Exemplos de doses consideradas: hidroclorotiazida 25 mg, atenolol 50 mg, lisinopril 10 mg, valsartan 80 mg e amlodipina 5 mg. Veja www.smd.qmul.ac.uk/wolfson/bpchol para a dose-padrão de cada medicamento analisado.

Tabela 2 – Eficácia: efeito de redução da pressão arterial (PA) de medicamentos utilizados com metade da dose-padrão em combinação ou isoladamente

	Redução da PA (95% IC)		
	Um medicamento	Dois medicamentos	Três medicamentos
PA sistólica	6,7 (6,1 a 7,2)	13,3 (2,4 a 14,1)	19,9 (18,5 a 21,3)
PA diastólica	3,7 (3,1 a 4,3)	7,3 (6,2 a 8,3)	10,7 (9,1 a 12,4)

*Redução na PA ajustada para um valor basal médio de 150/90 pré-tratamento. Este é o valor médio observado em indivíduos entre 50 e 69 anos que tiveram um evento isquêmico cardiovascular (AVC ou DAC).

Tabela 3 – Eventos adversos dos medicamentos: porcentagem das pessoas com um ou mais sintomas atribuídos ao tratamento*, de acordo com a classe e com a dose, em estudos clínicos

Classe do medicamento	nº estudos	% (IC 95%) com sintomas (tratado vs. placebo)		
		Metade da dose-padrão	Dose-padrão	Dobro da dose-padrão
Tiazídicos	59	2,0 (-2,2 a 6,3)	9,9 (6,6 a 13,2)	17,8 (11,5 a 24,2)
Betabloqueadores	62	5,5 (0,3 a 10,7)	7,5 (4,0 a 10,9)	9,4 (3,6 a 15,2)
IECA	96	3,9 (-3,7 a 11,6)	3,9 (-0,5 a 8,3)	3,9 (-0,2 a 8,0)
ARA II	44	-1,8 (-10,2 a 6,5)	0 (-5,4 a 5,4)	1,9 (-5,6 a 9,3)
ACC	96	1,6 (-3,5 a 6,7)	8,3 (4,8 a 11,8)	14,9 (9,8 a 20,1)

IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARA II: antagonista do receptor da angiotensina II; ACC: antagonista dos canais de cálcio.

* Calculada como a diferença entre o grupo-placebo e o tratado como proporção de pacientes que apresentavam sintomas, excluindo cefaléia, a qual foi menos comum no grupo que recebeu tratamento.

† Sintomas mais comuns: tiazídico: tonturas, impotência sexual, náuseas, câimbras; betabloqueador: extremidades frias, fadiga, náuseas; IECA: tosse; ACC: edema de tornozelo, tontura e rubor.

28% do risco). Por outro lado, este estudo não reportou as doses utilizadas dos agentes anti-hipertensivos adotados. Para os IECA, a tosse foi o sintoma mais comum, sem terem apresentado diferenças significativas doses-dependente. Igualmente, com relação aos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II), não foram verificados excessos de efeitos adversos com o aumento das doses.

Os diuréticos tiazídicos mostraram, nesta metanálise, efeito adverso dose-dependente sobre o metabolismo lipídico. Observou-se que, para doses de 12,5 mg, há elevação de 1% do colesterol sérico. Este efeito aumenta nas doses de 25 mg e 50 mg, produzindo um acréscimo de 3% e 5% no colesterol sérico total respectivamente. Os tiazídicos tiveram também discreto efeito sobre a redução dos níveis plasmáticos de potássio (-6%), aumento da glicemia (1%) e elevação dos níveis séricos de ácido úrico (9%) quando empregados em dosagens baixas.

Com relação aos BBA, não foram observados relevantes efeitos indesejáveis com referências a doses empregadas dentro de limites farmacologicamente recomendados para seus usos. Entretanto, observou-se algo com 2% de redução da caemia e alterações não significativas de glicemia e ácido úrico plasmático. Os ARA II e os IECA aumentam em torno de 3% a caemia.

Em uso isolado, com doses-padrão, os eventos adversos considerados graves, a ponto de ser necessário suspender o tratamento com o medicamento, foram incomuns. Eles foram mais prevalentes em pacientes em uso de betabloqueadores (0,8%), seguidos de diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora e antagonistas do cálcio (0,1%). Os ARA e os bloqueadores de cálcio em dose baixa não tiveram relato de eventos adversos sérios¹⁶. Os tiazí-

dicos foram os únicos medicamentos que mostraram afetar a função sexual, confirmando o achado de outros grandes ensaios clínicos¹⁸.

Na metanálise de Lown et al., dos 50 estudos controlados *versus* placebo testando duas drogas de diferentes classes associadas ou usadas separadamente, havia referência de efeitos adversos em 33 deles.

Em estudos com drogas isoladas houve referência de efeitos indesejáveis em 5,2% dos participantes. Com as drogas associadas, em 33 estudos registraram-se 7,5% de efeitos adversos, sem que uma droga potencializasse o efeito adverso da outra. O efeito adverso de ambas, menor que o esperado, pode, ao contrário, ser decorrência de atenuação de efeito indesejado de uma pela outra. Um bom exemplo é o edema causado isoladamente em maior percentagem pelos ACC quando usados isoladamente e atenuado com a associação de inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Outro bom argumento favorável é a atenuação da hipocalcemia determinada pelos diuréticos sendo minimizada, ou mesmo anulada, pela associação com IECA ou ARA II. Assim,

fica claro que a associação de medicamentos em doses mais baixas produz uma maior eficácia anti-hipertensiva e uma menor probabilidade de produção de eventos adversos.

Adesão ao tratamento com dose única

Um dos maiores desafios do tratamento anti-hipertensivo é a adesão do paciente às determinações terapêuticas estabelecidas pelos médicos.

Seguramente, uma das razões para melhor adesão está centrada na quantidade de medicamentos utilizados e do número de tomadas diárias de cada um deles.

Nesse sentido, a utilização de dois medicamentos em uma única formulação representa um importante determinante concorrendo para melhor adesão ao tratamento.

O número de tomadas de medicamentos nas 24 horas é inversamente proporcional à adesão ao tratamento.

Esse fato foi estudado por Andrejak et al.¹⁹ e as principais conclusões do seu estudo podem ser observadas na figura 2.

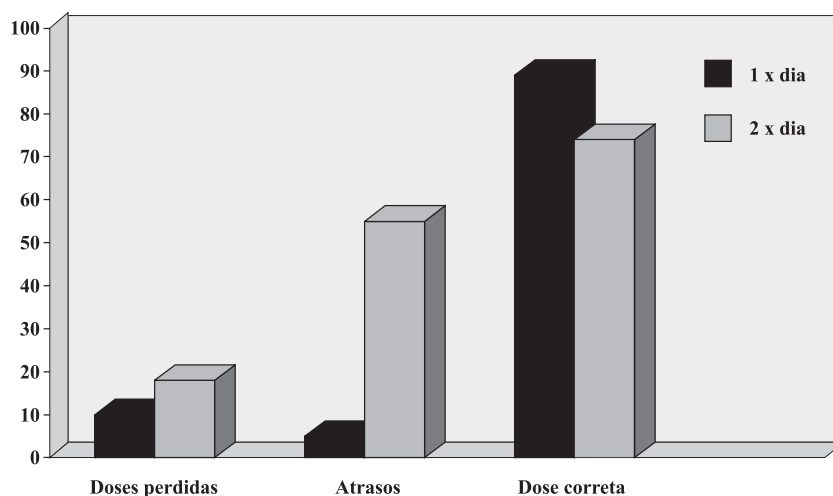


Figura 2 – Importância do número de tomadas/dia. O número de tomada de medicamentos ao dia é inversamente proporcional à observância.

Possibilidades de associações: benefícios e limitações

De acordo com as orientações mais recentes⁵⁻⁷, o início da terapêutica anti-hipertensiva deve ser feito considerando-se a possibilidade de uso de baixas doses de um único agente ou com a associação fixa, também em baixas doses, de dois agentes anti-hipertensivos (Figura 3).

Iniciar o tratamento com uma associação fixa de duas medicações em baixas doses pode resultar em benefícios e também desvantagens.

O início de tratamento com associação de drogas já foi testado em pelo menos duas condições em diferentes tempos: no estudo VA, em 1967²⁰, no início das avaliações de benefícios com o tratamento da hipertensão, e mais recentemente no estudo PROGRESS em 2001²¹.

O racional para um possível benefício da associação fixa de me-

dicamentos anti-hipertensivos como primeira escolha estaria fundamentado no fato de que boa parte dos pacientes, como já anteriormente reportado, não responderia a uma única medicação. Nesse contexto, com esses indivíduos poder-se-ia ter duas condutas: o aumento de dose da medicação inicialmente prescrita – usualmente com maior probabilidade de efeitos adversos – ou a associação de outra medicação de classe terapêutica diferente.

Se a terapêutica inicial já foi com uma associação de princípios terapêuticos diferentes, é muito provável que haja melhor impacto na relação médico-paciente ao se conseguir o adequado controle da pressão arterial do que ter que, posteriormente, prescrever uma nova medicação.

A vantagem de iniciar com monoterapia de baixa dose é que, se o agente não é de bem tolerado, pode-se substituí-lo com a identificação clara de que foi essa medicação a causadora da intolerância.

Uma óbvia desvantagem de iniciar com duas drogas, mesmo em baixas doses, é que se pode submeter o paciente a uma excessiva e desnecessária utilização de medicamentos. Por outro lado, outras vantagens seriam fundamentadas nos seguintes aspectos: 1) com o uso de duas drogas, com diferentes mecanismos de ação, é mais provável que o controle da pressão seja alcançado; 2) nas combinações fixas, ambas as drogas poderão ser utilizadas em menores doses e, por conseguinte, com menor chance de efeitos adversos; 3) no Brasil e outras partes do mundo, a utilização de associações fixas de drogas em baixas doses tem concorrido para uma maior adesão ao tratamento.

Por tudo isso, parece que as vantagens dessa prática sobrepujam as possíveis desvantagens de seu uso.

As possibilidades de associações de dois medicamentos ou mais em uma única apresentação estão expressas na figura 3.

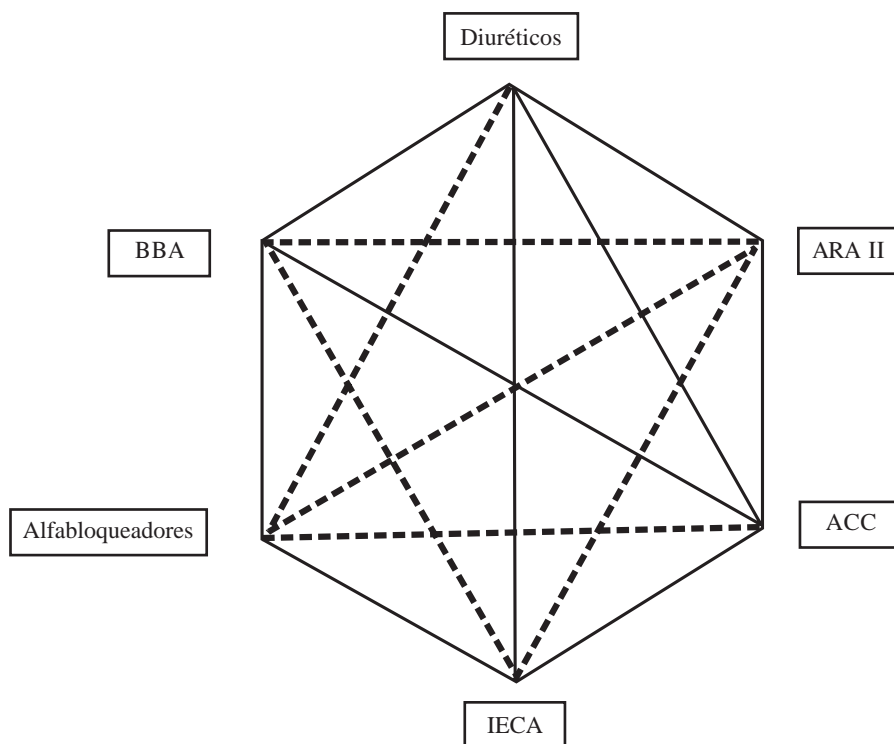


Figura 3 – Possibilidades de associações de medicamentos anti-hipertensivos⁶.

A associação de hipotensores deve obedecer, entretanto, aos princípios delineados abaixo:

1) A associação de medicamentos deve objetivar o sinergismo do efeito hipotensor ou minimizar os eventos adversos. As mais estudadas, e portanto, recomendadas são as de IECA com tiazídicos, IECA com antagonistas do cálcio, BBA com tiazídicos, BBA com antagonistas dos canais de cálcio (diidropiridínicos), ARA II com tiazídicos e ARA II com antagonistas dos canais de cálcio.

2) Não se deve associar medicamentos com propriedades farmacocinéticas (principalmente meia-vida) desproporcionais. Deve-se valorizar a associação de posologia em dose unitária, objetivando-se maior adesão.

3) Deve-se evitar a elevação da dose de associações fixas nos casos em que não se obtiver controle desejado da pressão arterial. Esta recomendação é particularmente importante nas formulações contendo diuréticos, nas quais a elevação da dose pode ser acompanhada de eventos adversos.

Por fim, a tabela 4 mostra as principais associações de medicamentos hipotensores existentes no mercado brasileiro, conforme consta nas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.

Tabela 4 – Associações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil

Betabloqueador + diurético	
Atenolol + Clortalidona	25 + 12,5 50 + 12,5 100 + 25
Bisoprolol + Hidroclorotiazida	2,5 + 6,25 5 + 6,25 10 + 6,25
Metoprolol + Hidroclorotiazida	50 + 25
Pindolol + Clopamida	10 + 5
Propranolol + Hidroclorotiazida	40 + 25 80 + 25
Inibidor adrenérgico de ação central + diurético	
Alfametildopa + Hidroclorotiazida	250 + 25
Inibidor da ECA + diurético	
Benazepril + Hidroclorotiazida	5 + 6,25 10 + 12,5
Captopril + Hidroclorotiazida	50 + 25
Cilazapril + Hidroclorotiazida	5 + 12,5
Enalapril + Hidroclorotiazida	10 + 25 20 + 12,5
Fosinopril + Hidroclorotiazida	10 + 12,5
Lisinopril + Hidroclorotiazida	10 + 12,5 20 + 12,5
Perindopril + Indapamida	2 + 0,625
Ramipril + Hidroclorotiazida	5 + 12,5
Antagonista do receptor AT₁ da angiotensina II + diurético	
Candesartan + Hidroclorotiazida	8 + 12,5
Irbesartan + Hidroclorotiazida	150 + 12,5 300 + 12,5
Losartan + Hidroclorotiazida	50 + 12,5 100 + 25
Valsartan + Hidroclorotiazida	80 + 12,5 160 + 12,5
Telmisartan + Hidroclorotiazida	40 + 12,5 80 + 12,5
Antagonista dos canais de cálcio + betabloqueador	
Nifedipina + Atenolol	10 + 25 20 + 50
Antagonista dos canais de cálcio + inibidor da enzima conversora da angiotensina	
Amlodipina + Enalapril	2,5 + 10 5 + 10 5 + 20

Abstract

Antihypertensive fixed-drugs associations: advantages and disadvantages in the clinical practice.

The aim of antihypertensive treatment is the reduction of arterial pressure in order to fulfill the major objectives represented by the reduction of morbidity and mortality.

Combinations of medications of different therapeutic classes are usually necessary to achieve the normalization of arterial pressure.

The use of low doses of antihypertensive medications contributes to a lower occurrence of adverse effects since side effects usually depend on the doses used. Thus, the

use of fixed combinations of antihypertensive drugs at low doses has the benefit of providing a higher probability of effective control of arterial pressure, since the proper association of the therapeutic principles used will potentiate the effects.

Treatment compliance, a great challenge in the treatment of hypertension, will be higher with the use of a single daily dose, as opposed to the use of two medications.

The possible fixed combinations of antihypertensive medications administered at low doses and their benefits and limitations within the context of treatment of systemic arterial hypertension are discussed in terms of a better control of arterial pressure.

Keywords: Treatment of arterial hypertension; Fixed antihypertensive drugs association; Arterial hypertension.

Rev Bras Hipertens 10: 270-276, 2003

Referências

- Collins R, Peto R, MacMahon S, Heber P, Fieback NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-39.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure; prospective observational studies corrected for the regression dilution. *Lancet* 1990;335:765-74.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- Guidelines Sub-committee 1993. Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. *J Hypertens* 1993;11:905-18.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC VII Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2002;9:359-408.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
- Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:48.
- Estácio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggartaff SI, Guiford N, Schier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-62.
- Zanchetti A, Hansson L, Ménard J, Leonetti G, Rahn K, Wamold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:819-25.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Emfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and, low-dose of Aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:703-13.
- The African-American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood-pressure lowering and antihypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
- Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drugs trials. *J Hypertens* 2002;20:1461-4.
- Law MR, Wald NJ, Morris K, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.
- Gress IW, Nieto F, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
- Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment of hypertensive men and women. *Hypertension* 1997;29:8-14.
- Michel Andrejak, Nathalie Genes, Laurent Vaur, Pascal Poncelet, Pierre Clerson and Alain Carré. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000;13:184-90.
- VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of Treatment on Morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressure average 115 - 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.